

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

01.4.2004

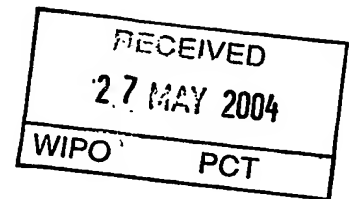
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年 4月 2日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-099411  
[ST. 10/C]: [JP 2003-099411]

出 願 人  
Applicant(s): 山之内製薬株式会社



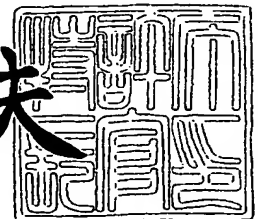
BEST AVAILABLE COPY

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 5月13日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 0000003250

【提出日】 平成15年 4月 2日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D211/32

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県高萩市赤浜 1 6 0 - 2 山之内製薬株式会社内

    【氏名】 吉田 信也

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

    【氏名】 渡辺 俊博

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県高萩市赤浜 1 6 0 - 2 山之内製薬株式会社内

    【氏名】 丸茂 清隆

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

    【氏名】 山口 聡

【特許出願人】

    【識別番号】 000006677

    【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社

    【代表者】 竹中 登一

【代理人】

    【識別番号】 100089200

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 長井 省三

    【電話番号】 03-5916-5111

【選任した代理人】

【識別番号】 100098501

【弁理士】

【氏名又は名称】 森田 拓

【電話番号】 03-5916-5111

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005348

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【物件名】 図面 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 フルオロベンズアミド誘導体の新規結晶

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド ーリン酸塩の結晶。但し、197-199 °Cの融点を有する結晶を除く。

【請求項2】 Cu-K $\alpha$ 線を使用して得られる粉末X線回折スペクトルにおいて格子間隔19.36、6.23、4.73及び3.81 Å付近に主ピークを有することを特徴とする、(-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド ーリン酸塩の結晶。

【請求項3】 Cu-K $\alpha$ 線を使用して得られる粉末X線回折スペクトルにおいて格子間隔及び相対強度が表1で示されることを特徴とする、請求項2記載の結晶。

【表1】

格子間隔 (Å)	相対強度
19.36	強い
15.28	やや強い
6.23	強い
5.71	やや強い
4.73	強い
4.50	やや強い
3.81	強い

【請求項4】 DSC曲線において、吸熱ピークトップ温度が206-207 °C付近にあることを特徴とする、(-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド ーリン酸塩の結晶。

【請求項5】 Cu-K $\alpha$ 線を使用して得られる粉末X線回折スペクトルにおいて格子間隔18.40、6.52、5.22、4.38及び4.09 Å付近に主ピークを有することを特徴とする、(-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノ

リン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド ーリン酸塩  
の結晶。

【請求項6】 Cu-K $\alpha$ 線を使用して得られる粉末X線回折スペクトルにおいて格子間隔及び相対強度が表2で示されることを特徴とする、請求項5記載の結晶。

【表2】

格子間隔 (Å)	相対強度
18.40	強い
6.52	強い
5.22	強い
5.06	やや強い
4.86	やや強い
4.38	強い
4.09	強い
3.74	やや強い

【請求項7】 DSC曲線において、吸熱ピークトップ温度が176-177℃付近にあることを特徴とする、(-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド ーリン酸塩の結晶。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、(-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド ーリン酸塩（以下、「化合物A」という。）の新規結晶及びその製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】

化合物Aは、If電流を阻害する作用を有し、選択的に心拍数を低下させ、心筋の酸素消費量を減少させる、強力で特異的な活性を示すことより、狭心症や心筋梗塞等の虚血性心疾患、うっ血性心不全及び不整脈等の循環器系疾患の予防及び／又は治療剤として有用であることが知られている（特許文献1）。

該文献の実施例 49 には、化合物 A が具体的に開示されており、その結晶が 197-199 °C の融点を示すことが記載されている。しかし、化合物 A が結晶多形を示すことについては、開示も示唆もない。

一方、結晶多形が存在する化合物は、結晶形によって種々の性質が相違するため、たとえ同一化合物であっても全く異なる作用効果を示すことがある。特に医薬品においては、作用効果の異なる化合物を同一効力と予想し使用した場合、予測と異なる作用効果を生じ、不測の事態を招くことが考えられるため、常に一定の作用効果が期待できる同一品質の化合物を提供することが要請されている。従って、結晶多形が存在する化合物を医薬品として使用する場合、医薬品として要求される均一な品質及び一定の作用効果を確保するためには、その化合物のある単一の結晶を常に一定して提供することが必要である。

#### 【0003】

【特許文献 1】 国際公開第 WO 00 / 75133 号パンフレット

#### 【0004】

##### 【発明が解決しようとする課題】

上記のような状況下、医薬品の原薬供給の観点から、均一な品質及び一定の作用効果を確保でき、工業的生産において安定に供給できる化合物 A の結晶及びその製造法の確立が切望されている。

#### 【0005】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明者等は、化合物 A の結晶の提供に関し鋭意研究した結果、意外にもその詳細な製造条件の違いにより生成する結晶が変動すること、即ち、化合物 A に結晶多形が存在することを見出した。

その中でも特に、図 1 に示される粉末 X 線回折スペクトルを有する結晶（以下、この結晶を「 $\alpha$  型結晶」という。）が、特に吸湿特性に優れるため、原薬の取り扱い上、及び製剤化上有利であり、さらに、工業的生産上、安定供給に優れることを見出した。

また、化合物 A の  $\alpha$  型結晶と異なる、図 2 に示される粉末 X 線回折スペクトルを有する結晶（以下、この結晶を「 $\beta$  型結晶」という。）の存在を見出した。

## 【0006】

即ち、本発明はこれらの知見に基づいて完成されたものであり、本発明によれば、化合物Aの $\alpha$ 型結晶；Cu-K $\alpha$ 線を使用して得られる粉末X線回折スペクトルにおいて格子間隔19.36、6.23、4.73及び3.81 Å付近に主ピークを有することを特徴とする、化合物Aの結晶；好ましくは、Cu-K $\alpha$ 線を使用して得られる粉末X線回折スペクトルにおいて格子間隔及び相対強度が表3で示されることを特徴とする、化合物Aの結晶；及び、DSC曲線において、吸熱ピークトップ温度が206-207 °C付近にあることを特徴とする、化合物Aの結晶が提供される。

【表3】

格子間隔 (Å)	相対強度
19.36	強い
15.28	やや強い
6.23	強い
5.71	やや強い
4.73	強い
4.50	やや強い
3.81	強い

## 【0007】

さらに、本発明によれば、化合物Aの $\beta$ 型結晶；Cu-K $\alpha$ 線を使用して得られる粉末X線回折スペクトルにおいて格子間隔18.40、6.52、5.22、4.38及び4.09 Å付近に主ピークを有することを特徴とする、化合物Aの結晶；好ましくは、Cu-K $\alpha$ 線を使用して得られる粉末X線回折スペクトルにおいて格子間隔及び相対強度が表4で示されることを特徴とする、化合物Aの結晶；及び、DSC曲線において、吸熱ピークトップ温度が176-177 °C付近にあることを特徴とする、化合物Aの結晶が提供される。

【表 4】

格子間隔 (Å)	相対強度
18.40	強い
6.52	強い
5.22	強い
5.06	やや強い
4.86	やや強い
4.38	強い
4.09	強い
3.74	やや強い

## 【0008】

なお、粉末X線回折スペクトルはデータの性質上、結晶の同一性認定においては、結晶格子間隔や全体的なパターンが重要であり、相対強度は結晶成長の方向、粒子の大きさ、測定条件によって多少変動しうるものであるから、厳密に解されるべきではない。また、本発明は純粋な化合物Aの $\alpha$ 型結晶、 $\beta$ 型結晶に関するものであるが、これらの純粋な $\alpha$ 型結晶、 $\beta$ 型結晶と本質的に同一視できる混合物もまた本発明に包含される。

## 【0009】

## 【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

各種スペクトルから得られる数値は、その結晶成長の方向、粒子の大きさ、測定条件等によって多少の誤差が生じる場合がある。従って、本明細書中、粉末X線回折スペクトルにおける格子間隔の値に用いられる「付近」の語は、おおよそその格子間隔の値であることを意味し、好ましくはその値の前後1.0 Åの範囲にあればよいことを意味し、さらに好ましくはその値の前後0.3 Åの範囲にあればよいことを意味する。また、DSC曲線における吸熱ピークトップ温度の値に用いられる「付近」の語は、おおよそその吸熱ピークの温度の値であることを意味し、好ましくはその値の前後2 °Cの範囲にあればよいことを意味し、さらに好ましくはその値の前後1 °Cの範囲にあればよいことを意味する。

## 【0010】

本発明の化合物Aの $\alpha$ 型結晶は、対応するフリー体をリン酸を用いて造塩する



際に、エタノール (EtOH) 溶媒中若しくは少量の水を加えたEtOH溶媒中、30 ℃程度の温度で行うことにより製造することができる。

また、本発明の化合物 A の  $\beta$  型結晶は、対応するフリー体をリン酸を用いて造塩する際に、EtOH溶媒中若しくは少量の水を加えたEtOH溶媒中、5 ℃程度の冷却下で行うことにより製造することができる。

さらに、本発明の化合物 A の  $\alpha$  型結晶は、得られた結晶をEtOH溶媒中若しくは水を加えたEtOH溶媒中、再結晶を行うことにより製造することができる。

また、本発明の化合物 A の  $\alpha$  型結晶は、 $\alpha$  型結晶と  $\beta$  型結晶の混合物、又は  $\beta$  型結晶を、EtOH溶媒若しくは水を加えたEtOH溶媒に懸濁させ、40 ℃程度で攪拌することにより得ることができる。

#### 【0011】

本発明にかかる化合物 A の 2 種類の新規な結晶の吸湿特性を図 5 及び図 6 に示す。

図 5 及び図 6 に示すように、本発明の化合物 A の  $\alpha$  型結晶は、 $\beta$  型結晶に比べて吸湿特性に優れるため、原薬の取り扱い上、及び製剤化上有利である。また、上記製造法により、化合物 A の  $\alpha$  型結晶を単一の結晶形として製造すれば、医薬品として要求される一定の品質を確保することができる。なお、本発明の化合物 A の  $\alpha$  型結晶及び  $\beta$  型結晶は、形態学的に純粋である。

#### 【0012】

##### 【実施例】

以下に、参考例及び実施例を挙げて、本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

なお、TGA-DSC熱分析は以下のように行った。

##### <TGA-DSC熱分析>

試料 5 mg を試料容器に充填したあと、一定の加熱速度 (10 ℃/分) に従って加熱炉部を加熱し、この温度変化の過程で試料に発生する熱量変化 (DSC) 及び熱重量変化 (TGA) を連続的に測定し記録した。なお、データ処理を含む装置の取り扱いは、各装置で指示された方法及び手順に従った (使用機器：DSC2910及びHi-Res TGA2950)。

また、化合物純度は高速液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」）を用いて測定した。

なお、NMRは(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Siを内部標準とし、特に記載がない場合にはDMSO（ジメチルスルホキシド）-d<sub>6</sub>を測定溶媒とする<sup>1</sup>H-NMRにおけるピーク値（ppm）を示す。

### 【0013】

#### 参考例 1-a

2-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロオキサゾール120.0 gにトルエン1200 ml、(R)-ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル137.07 gを加えた。トルエン600 mlで(R)-ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステルを洗い込んだ。次いでp-トルエンスルホン酸 一水和物145.1 gを加え、トルエン600 mlで洗い込んだ。次いで加熱し、溶媒を常圧蒸留して600 mlを留去した。その後、還流下にて27時間攪拌した。反応液を冷却後、酢酸エチル (EtOAc) 960 ml及び4% (w/v) NaHCO<sub>3</sub> aq を960 ml加えた。反応液を静置して内温35℃付近で分液した。有機層を4% (w/v) NaHCO<sub>3</sub> aq 960 mlで2回洗浄した。有機層を減圧濃縮し、82.8%の純度を有する(R)-1-{2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]エチル}ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステルを得た。

NMR: δ 1.16(3H, t), 1.35-1.80(4H, m), 2.05-2.10(1H, m), 2.20-2.26(1H, m), 2.45-2.51(3H, m), 2.65-2.70(1H, m), 2.85-2.90(1H, m), 3.30-3.38(2H, m), 4.05(2H, q), 7.25-7.33(2H, m), 7.85-7.95(2H, m), 8.35-8.40(1H, m).

FAB-MS m/z: 323 (M<sup>+</sup>+1).

### 【0014】

#### 参考例 1-b

参考例 1-a の化合物230gにEtOH 690 mlを加え、次いで水345 mlを加えた。冷却後、NaOH aq (NaOH 42.8 g/水480 ml)を加え、25℃以下で2時間攪拌した。冷却下、反応液に濃塩酸を加え、pH 3.0とした。この液を減圧濃縮し、この残さにトルエン1000 mlを仕込み、減圧濃縮し86.3%の純度を有する(R)-1-{2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]エチル}ピペリジン-3-カルボン酸を得た。

NMR(90℃): δ 1.46-1.60(1H, m), 1.79-2.05(3H, m), 2.75-3.60(7H, m), 3.68(2H, q), 7.20-7.27(2H, m), 7.95-8.03(2H, m), 8.74(1H, brs).

FAB-MS  $m/z$ : 295 ( $M^+ + 1$ ).

【0015】

参考例 1-c

参考例 1-b の化合物 206.4 g に N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) 810 ml、6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-塩酸塩 120.8 g を加え、攪拌し、冷却した。次いで トリエチルアミン 53.22 g を 12 °C 以下で加え、DMF 217 ml を加えた。次いで 1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-オール (HOBt) 21.32 g を 5 °C 以下で加え、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (WSC · HCl) 121.0 g を 5 °C 以下で加えた。反応液を 0~4 °C で 15.5 時間攪拌した。反応液に水 340 ml、EtOAc 2000 ml、8% (w/v) NaOH aq 550 ml を加え、分液した。水層に EtOAc 1000 ml を加え、分液した。次いで、有機層を混合し、8% (w/v) NaOH aq 700 ml、水 300 ml で 2 回洗浄した。有機層を水 900 ml で洗浄した後、減圧濃縮し、83.9% の純度を有する (-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド を得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.54-1.68 (2H, m), 1.75-1.87 (2H, m), 2.05-2.95 (9H, m), 3.45-3.63 (2H, m), 3.70 (1H, t), 3.75-3.82 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.59 (1H, br), 4.62 (1H, br), 6.55-6.65 (2H, m), 6.95 (1H, br), 7.11 (2H, t), 7.77-7.88 (2H, m).

FAB-MS  $m/z$ : 470 ( $M^+ + 1$ ).

【0016】

実施例 1 (化合物 A の  $\alpha$  型結晶の製造)

参考例 1 と同様にして得た化合物 11.94 g に EtOH を加えて溶解し、全量を 97.8 g とした。この溶液 32.6 g に EtOH 5 ml、水 0.47 g を加え、さらに 85% リン酸 0.86 g を加え、EtOH 5 ml で洗いこんだ。晶析液を 30 °C で一晩攪拌した。結晶を濾取し、EtOH で結晶を洗浄した後、減圧乾燥することにより、95.8% の純度を有する (-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド-1-リン酸塩 ( $\alpha$  型結晶) 3.38 g を得た。

NMR:  $\delta$  1.30-1.47 (1H, m), 1.60-1.85 (3H, m), 2.30-2.85 (6H, m), 3.00-3.20 (3H, m), 3

.40-3.56 (2H, m), 3.60-3.78 (8H, m), 4.50 (1H, q), 4.64 (1H, q), 6.73 (1H, s), 6.78, 6.86 (併せて 1H, s), 7.23-7.33 (2H, m), 7.90-8.00 (2H, m), 8.65-8.77 (1H, m).

FAB-MS  $m/z$ : 470 ( $M^+ + 1$ ).

### 【0017】

#### 実施例 2 (化合物 A の $\beta$ 型結晶の製造)

参考例 1 と同様にして得た化合物 11.94 g に EtOH を加えて溶解し、全量を 97.8 g とした。この溶液 32.6 g に EtOH 5 ml、水 0.47 g を加え、更に 85% リン酸 0.86 g を加え、EtOH 5 ml で洗いこんだ。晶析液を 5 °C で一晩攪拌した。結晶を濾取し、EtOH で結晶を洗浄した後、減圧乾燥することにより、96.4% の純度を有する (-)-N-[2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル]-4-フルオロベンズアミド リン酸塩 ( $\beta$  型結晶) 3.27 g を得た。

NMR:  $\delta$  1.30-1.48 (1H, m), 1.60-1.85 (3H, m), 2.26-2.85 (6H, m), 3.00-3.20 (3H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 3.60-3.78 (8H, m), 4.50 (1H, q), 4.63 (1H, q), 6.73 (1H, s), 6.78, 6.86 (併せて 1H, s), 7.22-7.33 (2H, m), 7.88-8.00 (2H, m), 8.64-8.77 (1H, m).

FAB-MS  $m/z$ : 470 ( $M^+ + 1$ ).

実施例 2 の化合物の粉末 X 線回折データを示すチャートを図 2 に、TGA-DSC 熱分析データを示すチャートを図 4 に、吸湿特性を示すチャートを図 6 に示す。

### 【0018】

#### 参考例 2-a

水 110 l、炭酸カリウム 36.8 kg の溶液に、2-ブロモエチルアミン 一臭化水素酸塩 27.3 kg を -5 °C 以下で攪拌しながら加えた。反応液に EtOAc 100 l を加え、次いで 4-フルオロベンゾイルクロリド 21.1 kg を 5 °C 以下で攪拌しながら加えた。

これに EtOAc 10 l を加えた。この反応液を HPLC 測定し、85.2% の純度を有する N-(2-ブロモエチル)-4-フルオロベンズアミド の生成を確認した。

### 【0019】

#### 参考例 2-b

参考例 2-a の反応液を加熱し、45~52 °C で 4 時間攪拌した。反応液にトルエ

ン40 lを加え、静置して内温35℃付近で分液した。有機層を水80 lで洗浄した。これにより、98%の純度を有する2-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロオキサゾールのトルエン-EtOAc 溶液を得た。

#### 【0020】

##### 参考例 2-c

参考例 2-b で得られたトルエン-EtOAc 溶液にトルエン440 l、(R)-ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル25.1 kg、p-トルエンスルホン酸 一水和物26.6 kgを加え、加熱し、溶媒を常圧蒸留して260 l留去した。その後、還流下にて32時間攪拌した。反応液を冷却後、EtOAc 260 l及び4% (w/v) NaHCO<sub>3</sub> aqを180 l加えた。反応液を静置して内温30℃付近で分液した。有機層を4% (w/v) NaHCO<sub>3</sub> aq 180 lで2回洗浄した。有機層を減圧濃縮し、86.7%の純度を有する(R)-1-{2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]エチル}ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステルを得た。

#### 【0021】

##### 参考例 2-d

参考例 2-c で得られた化合物にEtOH 260 lを加え、次いで水64 lを加えた。冷却後、NaOH aq (NaOH 8.0 kg/水90 l)を加え、25℃以下で2時間攪拌した。冷却下、反応液に濃塩酸を加え、pH 3.06とした。この液を減圧濃縮し、この残さにトルエン190 lを仕込み、減圧濃縮した。この残さにトルエン190 lを仕込み、減圧濃縮した。この残さにトルエン190 lを仕込み、減圧濃縮し、90.4%の純度を有する(R)-1-{2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]エチル}ピペリジン-3-カルボン酸を得た。

#### 【0022】

##### 参考例 2-e

参考例 2-d で得られた化合物にDMF 200 l、6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 一塩酸塩 23.0 kgを加え、攪拌し、冷却した。次いでトリエチルアミン10.1 kgを10℃以下に加え、HOBt 4.0 kgを5℃以下に加えた。次いで、WSC·HCl 23.0 kgを5℃以下に加え、-4~4℃で一晩攪拌した。反応液に水64 l、EtOAc 380 l、8% (w/v) NaOH aq 105 lを加え、分液した。水層にEtOAc

190 lを加え、分液した。次いで、有機層を混合し、8% (w/v) NaOH aq 130 l、水57 lで2回洗浄した。有機層を水170 lで洗浄した後、減圧濃縮し、79%の純度を有する(-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミドを得た。これにEtOH 140 lを加え、溶解した。

## 【0023】

実施例3 (化合物Aの $\alpha$ 型結晶の製造)

参考例2-eで得られたEtOH溶液にEtOH 330 lを加えた。次いで、85%リン酸1.5 kg、水52 lを加え、加熱し、この溶液を濾過した。この濾液を攪拌下加熱した後、冷却し、種晶として実施例1と同様の結晶形を有する化合物を加え、更に冷却した。析出した結晶を濾取し、EtOHで結晶を洗浄した後、減圧乾燥することにより、98.9%の純度を有する(-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミドーリン酸塩( $\alpha$ 型結晶) 36.51 kgを得た。

NMR:  $\delta$  1.30-1.50(1H, m), 1.60-1.85(3H, m), 2.30-2.85(6H, m), 3.05-3.20(3H, m), 3.40-3.57(2H, m), 3.60-3.77(8H, m), 4.50(1H, q), 4.63(1H, q), 6.72(1H, s), 6.77, 6.86(併せて1H, s), 7.27(2H, t), 7.88-8.00(2H, m), 8.70(1H, br).

FAB-MS  $m/z$ : 470( $M^+ + 1$ ).

実施例3の化合物の粉末X線回折データを示すチャートを図1に、TGA-DSC熱分析データを示すチャートを図3に、吸湿特性を示すチャートを図5に、元素分析値を表5に示す。

## 【0024】

【表5】

実施例3の化合物の元素分析値						
	C(%)	H(%)	N(%)	O(%)	F(%)	P(%)
計算値	55.02	6.22	7.40	22.55	3.35	5.46
実測値	55.01	6.15	7.43		3.29	5.44

## 【0025】

#### 実施例 4 (化合物 A の $\alpha$ 型結晶の製造)

実施例 3 の化合物 80.0g に EtOH 800 ml、水 91 ml を加え、加熱して溶解し、この溶液を濾過した。この濾液を攪拌下加熱した後、冷却し、種晶として実施例 1 と同様の結晶形を有する化合物を加え、更に 20℃ 付近まで冷却し、攪拌晶析した。析出した結晶を濾取し、EtOH で結晶を洗浄した後、減圧乾燥することにより、99.7% の純度を有する (-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド-1-リン酸塩 ( $\alpha$  型結晶) 67.08 g を得た。

#### 【0026】

##### 【発明の効果】

本発明によれば、If 電流を阻害する作用を有し、選択的に心拍数を低下させ、心筋の酸素消費量を減少させる、強力で特異的な活性を示すことより、狭心症や心筋梗塞等の虚血性心疾患、うっ血性心不全及び不整脈等の循環器系疾患の予防及び／又は治療剤として有用である化合物 A の  $\alpha$  型結晶及び  $\beta$  型結晶が提供される。これらの結晶は、純粋な化合物 A の  $\alpha$  型結晶、 $\beta$  型結晶、乃至これらの純粋な  $\alpha$  型結晶、 $\beta$  型結晶と本質的に同一視できる混合物であるため、本発明により、医薬品として要求される均一な品質及び一定の作用効果を確保できる単一の結晶を常に一定して提供することが可能である。

##### 【図面の簡単な説明】

【図 1】 化合物 A の  $\alpha$  型結晶 (実施例 3) の粉末 X 線回折データを示すチャートであり、縦軸は X 線の強度を、横軸は回折角 ( $2\theta$ ) を示す。

【図 2】 化合物 A の  $\beta$  型結晶 (実施例 2) の粉末 X 線回折データを示すチャートであり、縦軸は X 線の強度を、横軸は回折角 ( $2\theta$ ) を示す。

【図 3】 化合物 A の  $\alpha$  型結晶 (実施例 3) の TGA-DSC 熱分析データを示すチャートである。

【図 4】 化合物 A の  $\beta$  型結晶 (実施例 2) の TGA-DSC 熱分析データを示すチャートである。

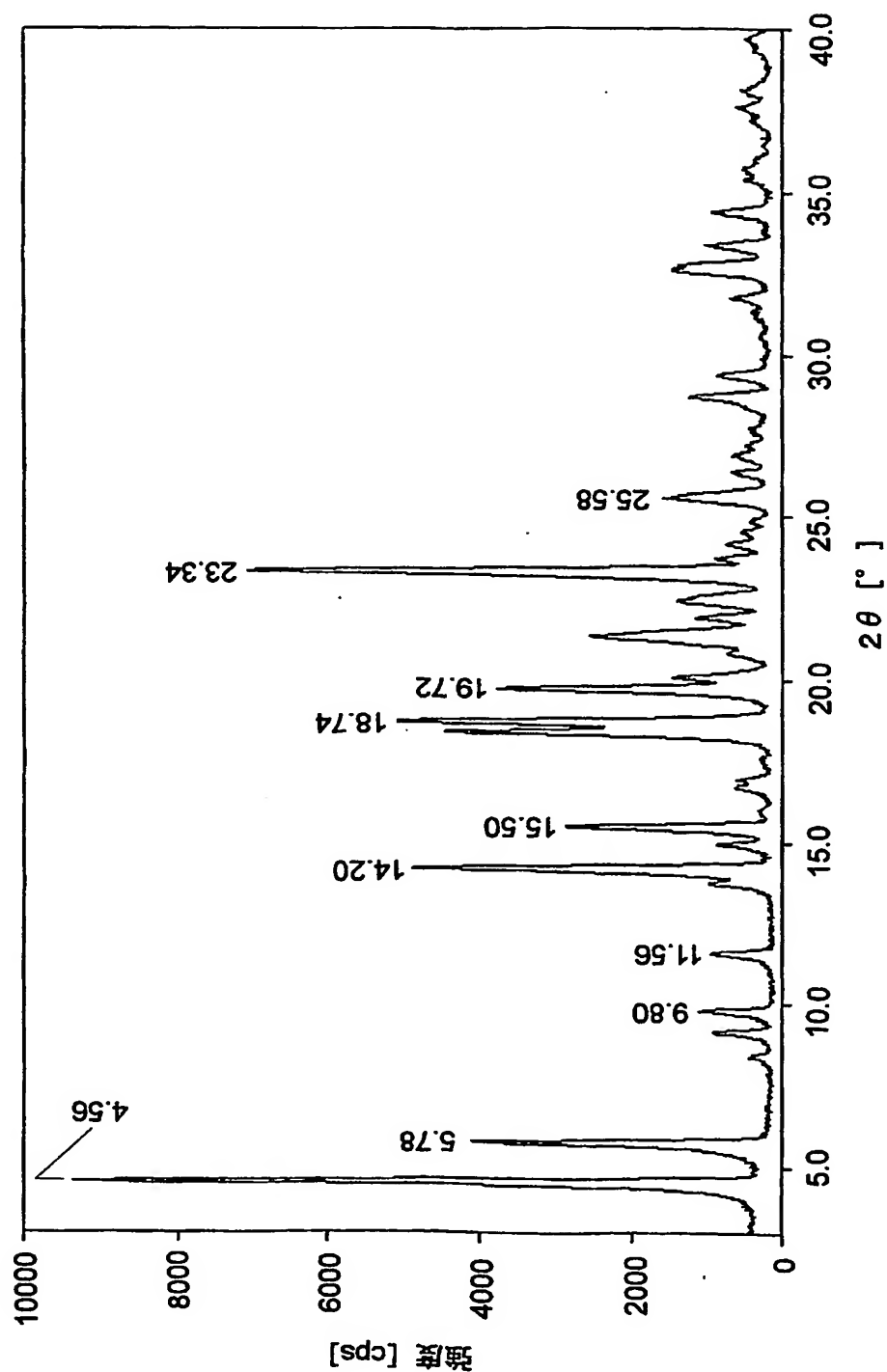
【図 5】 化合物 A の  $\alpha$  型結晶 (実施例 3) の吸湿特性を示すチャートである。

【図 6】 化合物 A の  $\beta$  型結晶 (実施例 2) の吸湿特性を示すチャートである。

【書類名】

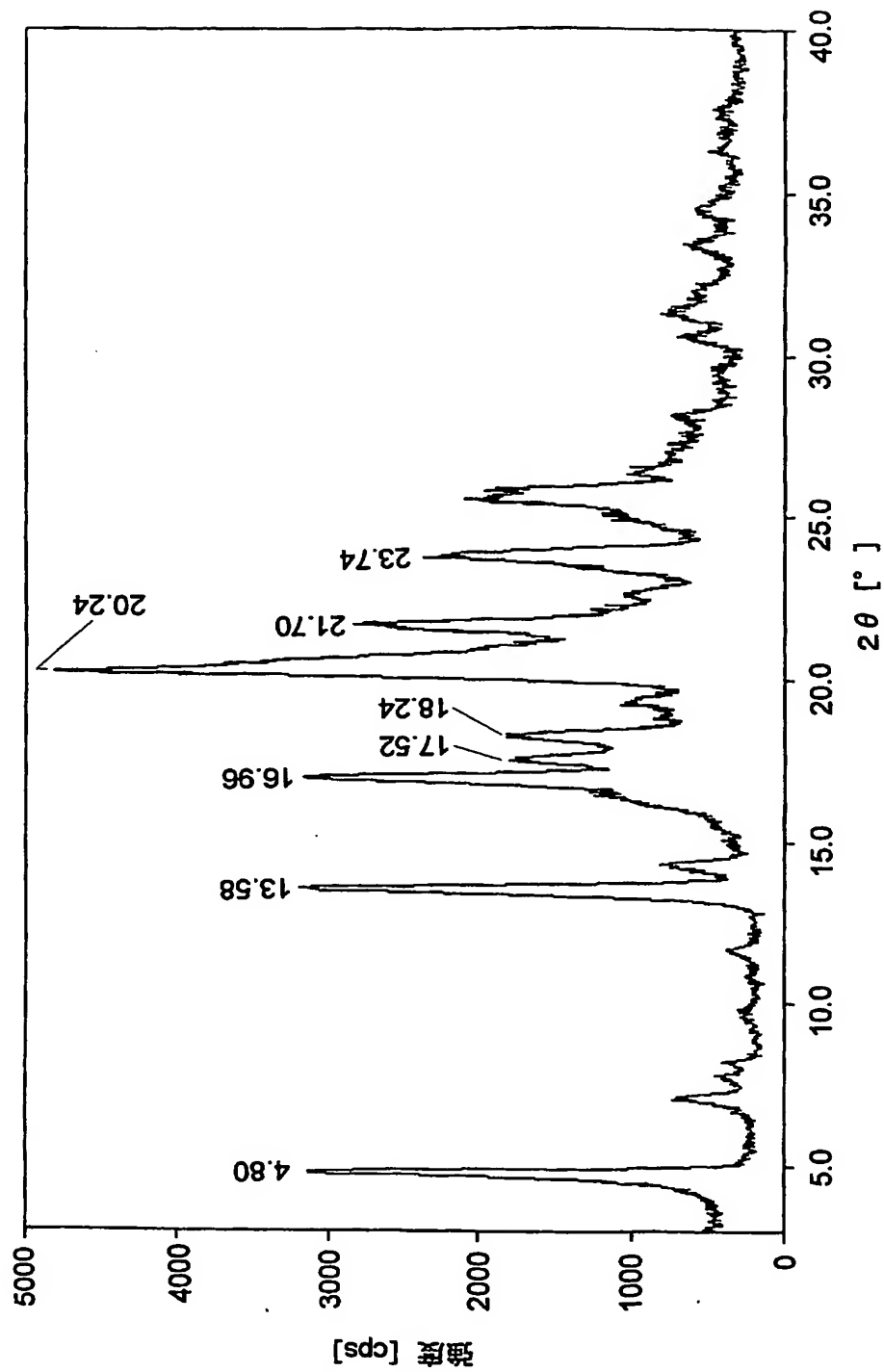
図面

【図 1】

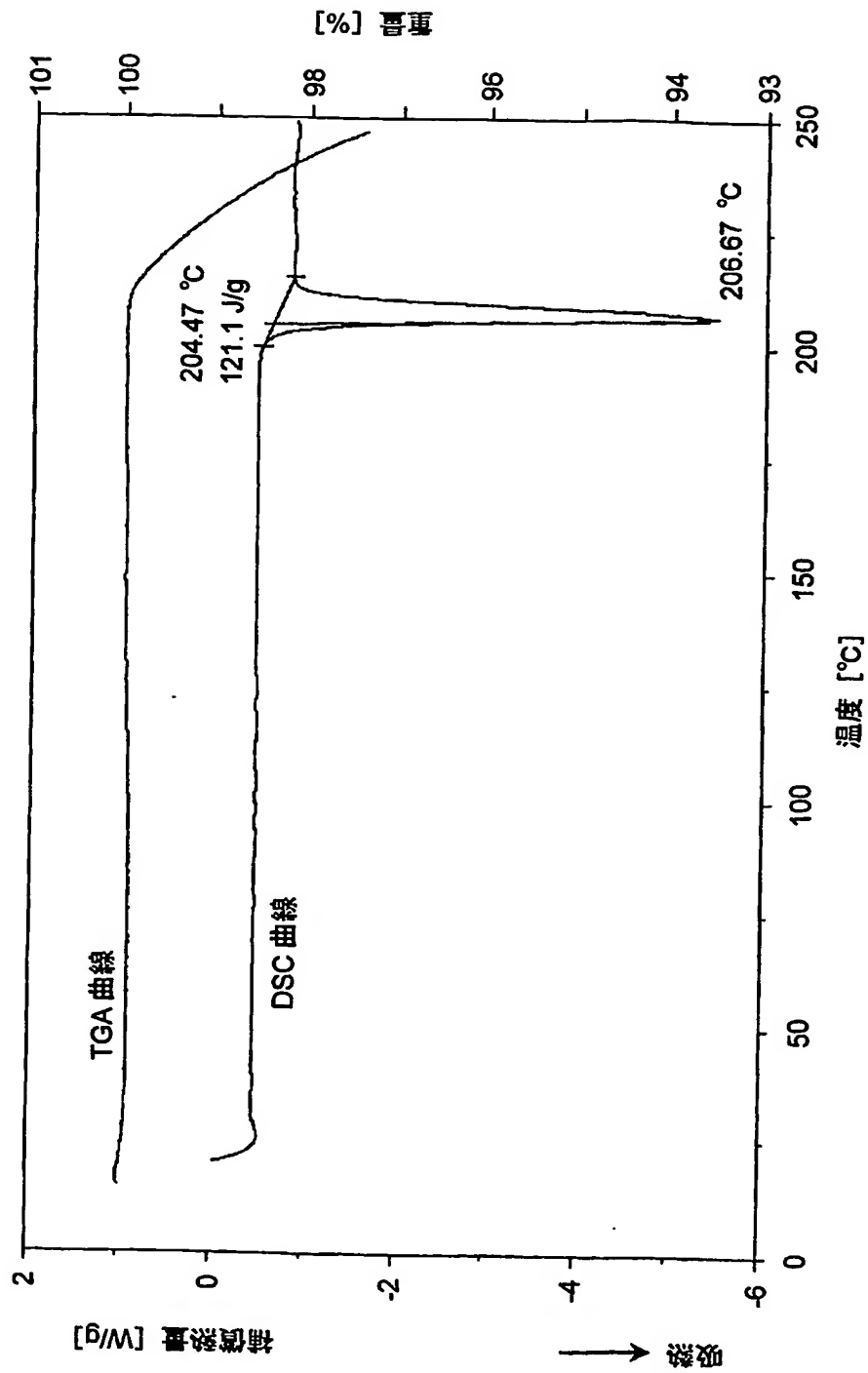




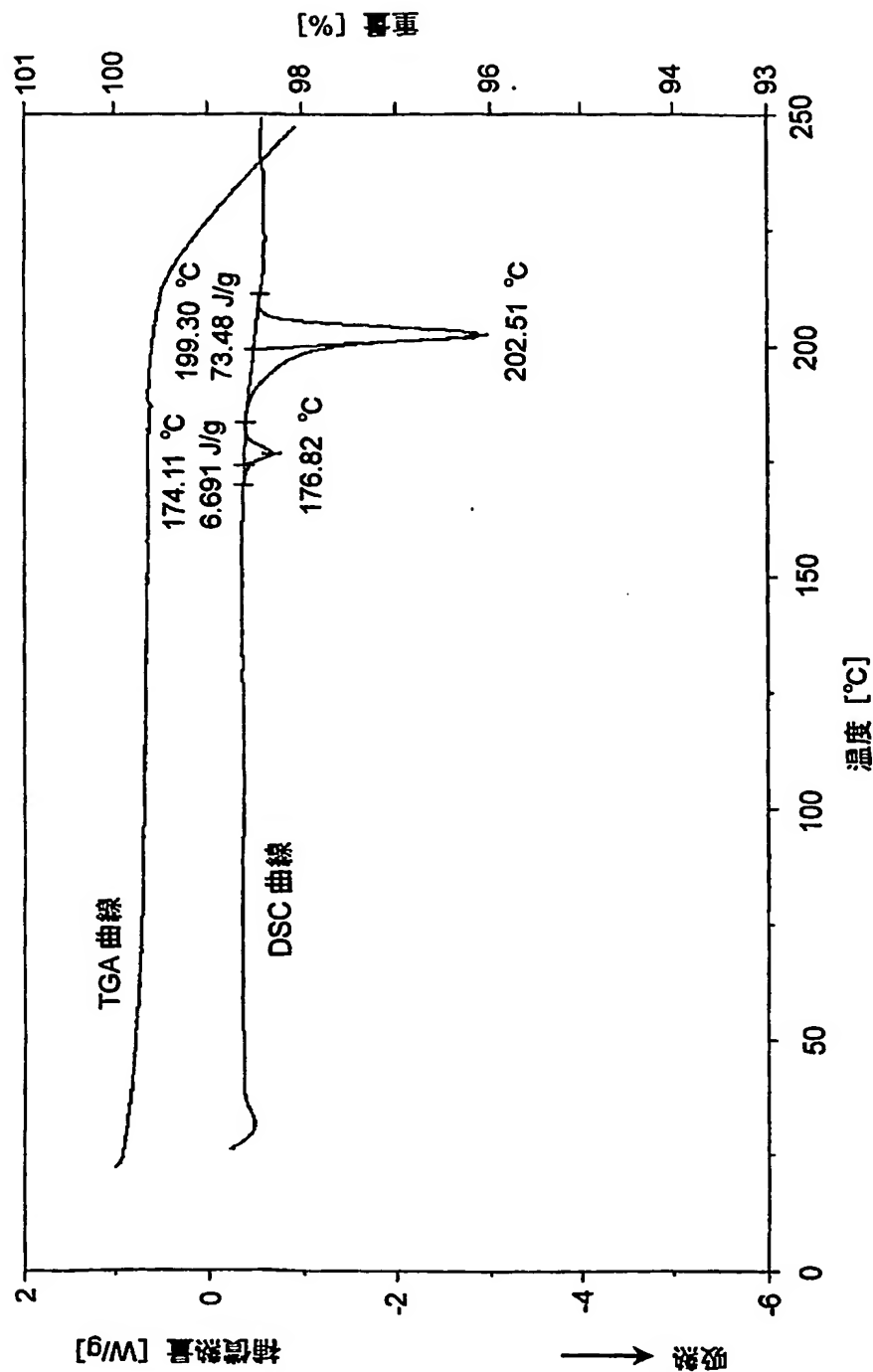
【図 2】



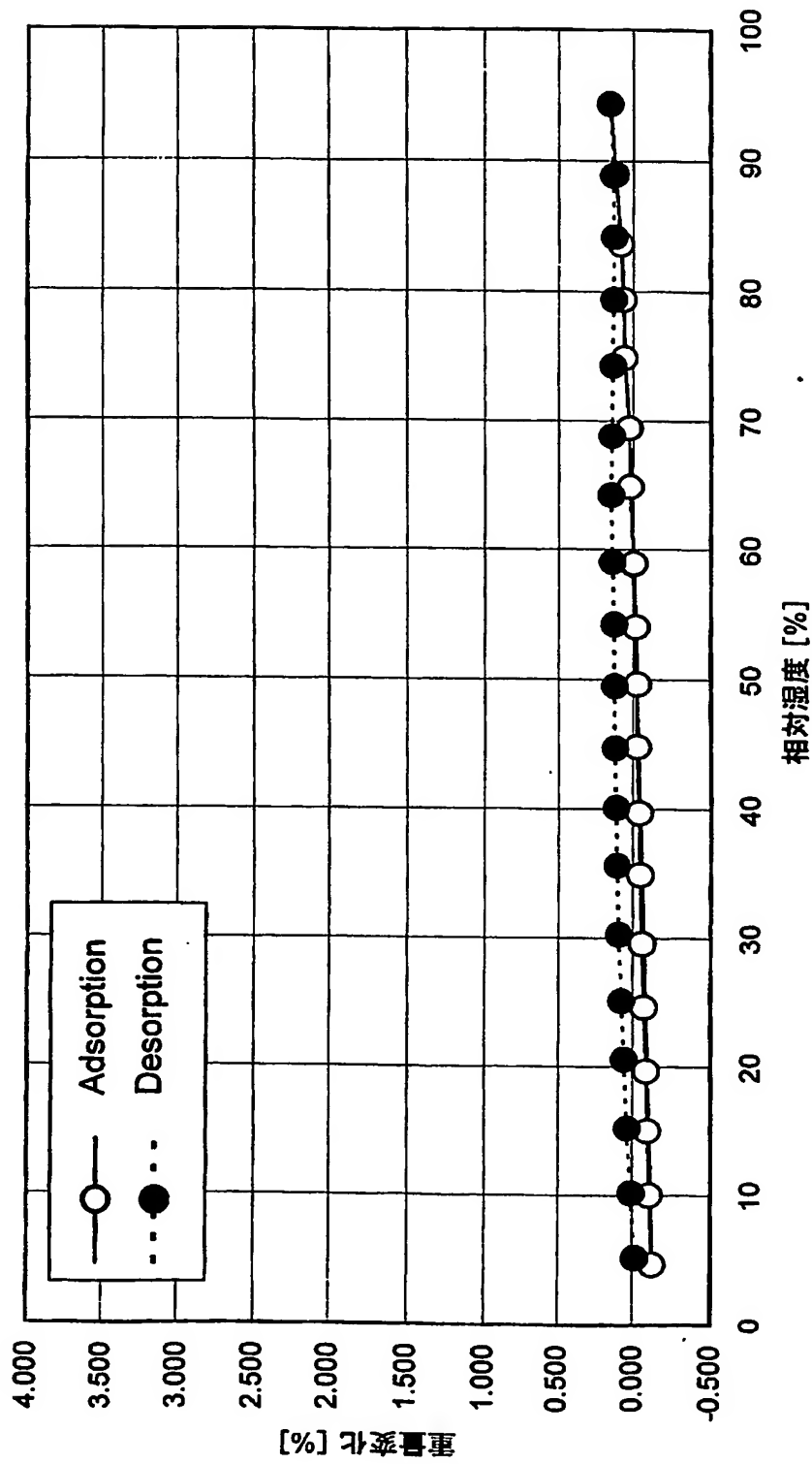
【図 3】



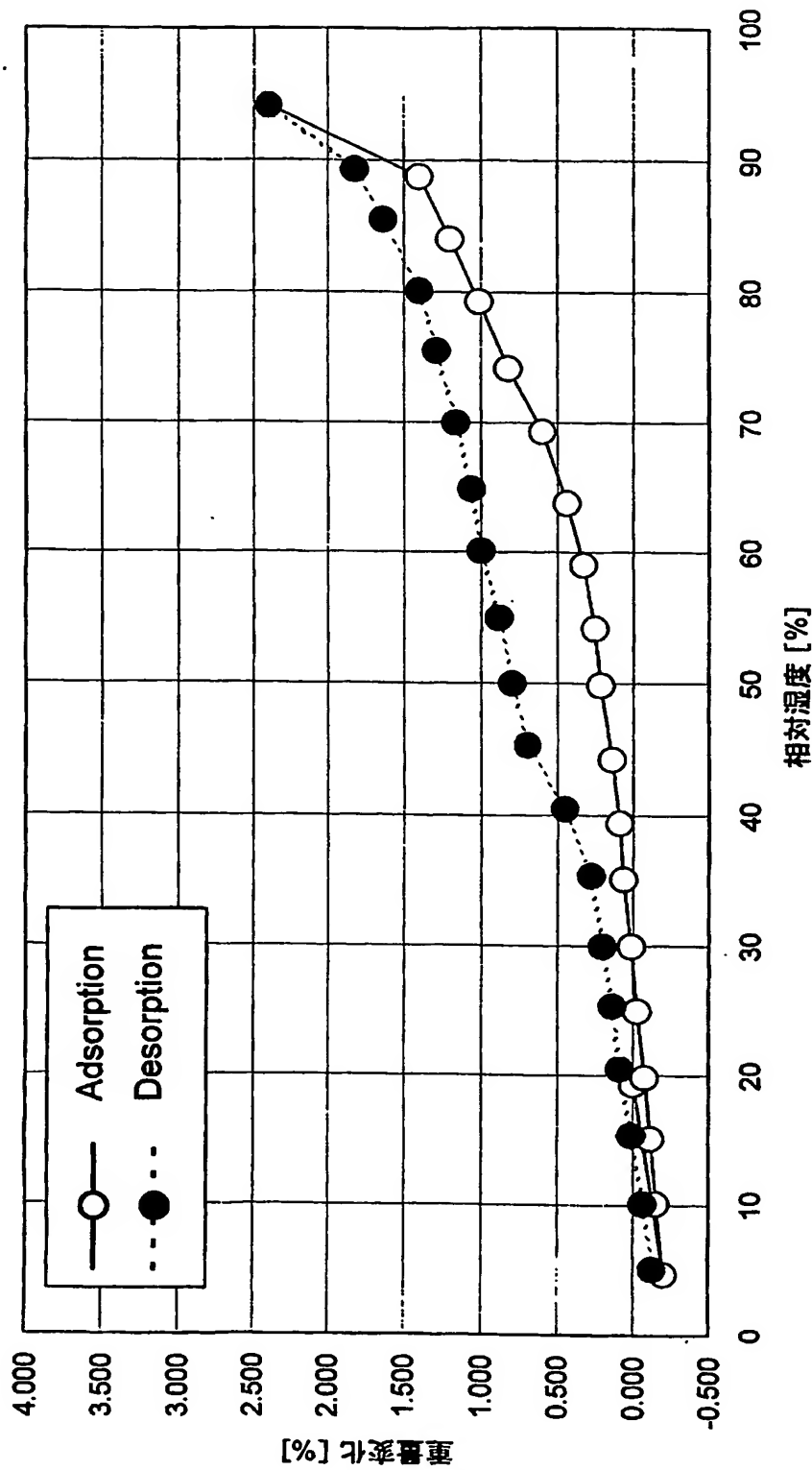
【図 4】



【図 5】



【図 6】



## 【書類名】

要約書

## 【要約】

【課題】 (-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド ーリン酸塩の新規結晶の提供。

【解決手段】 Cu-K $\alpha$ 線を使用して得られる粉末X線回折スペクトルにおいて格子間隔19.36、15.28、6.23、5.71、4.73、4.50及び3.81 Å付近に主ピークを有することを特徴とする(-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド ーリン酸塩の $\alpha$ 型結晶。Cu-K $\alpha$ 線を使用して得られる粉末X線回折スペクトルにおいて格子間隔18.40、6.52、5.22、5.06、4.86、4.38、4.09及び3.74 Å付近に主ピークを有することを特徴とする(-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド ーリン酸塩の $\beta$ 型結晶。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 0 9 9 4 1 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 6 6 7 7 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 1 0 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋本町 2 丁目 3 番 1 1 号

氏 名

山之内製薬株式会社

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images  
problems checked, please do not report the  
problems to the IFW Image Problem Mailbox**